

소아의 지속적 신대체요법에서 Citrate 항응고요법의 경험

울지의과대학교 을지병원 소아과*, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과†

한혜원*, † · 박영서†

= Abstract =

Regional Citrate Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy in Children

Hyewon Hahn, M.D.*†, Young Seo Park, M.D.†

*Department of Pediatrics, Eulji University, Eulji Medical Center

†Department of Pediatrics, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Purpose : Regional anticoagulation with trisodium citrate for continuous renal replacement therapy(CRRT) is an effective and safe method, with lower bleeding risk. However it is not widely used because of complex current protocols used to prevent anticipated metabolic derangements. We evaluated simplified regional anticoagulation protocols with ACD-A[®] solution and commercially available calcium-containing dialysis solution.

Methods : The medical records of twenty-eight patients who underwent CRRT were reviewed. Hemofilter life span according to the anticoagulation method used was compared, and laboratory findings at pre- and 48 hours post-CRRT initiation were compared in the citrate-based CRRT group.

Results : Of the twenty-eight patients, five patients underwent citrate-based CRRT. Hemofilter life span was 1.60 ± 0.72 days, showing no significant differences with the hemofilter life span in the heparin based and LMWH based CRRT group. No patients experienced hemorrhagic complications. PT, aPTT, sodium, tCO₂, iCa levels showed no difference in pre- and post-CRRT. Total calcium levels were increased. At the recommended postfilter iCa level, i.e., 0.25-0.39 mmol/L, all five patients needed increased amount of citrate infusion, and Ca infusion requirement was decreased.

Conclusion : Simplified regional citrate anticoagulation with calcium-containing dialysate is an effective and safe method, and is not associated with increased hemofilter clotting. However, increased postfilter iCa level is recommended. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2005;9:76-82)

Key Words : Calcium containing dialysate, Citrate anticoagulation, Children, CRRT

서 론

접수 : 2005년 1월 4일, 승인 : 2005년 4월 11일

책임저자 : 박영서, 서울특별시 송파구 풍납동 388-1

울산의대 서울아산병원 소아과

Tel : 02)3010-3376 Fax : 02)473-3725

E-mail : yspark@amc.seoul.kr

최근 혈액동 상태가 불안정한 중환자의 급성

신부전에 지속적 신대체요법(Continuous Renal

Replacement Therapy, CRRT)의 이용이 증가하고 있으며[1, 2], 체중이 작은 소아에서도 그 적용이 확대되고 있다[3-6]. CRRT의 여러 형태들 중 펌프를 이용한 정정맥여과법(Pump-driven Continuous Venovenous Hemofiltration, CVVH)이 널리 이용되고 있는데, CVVH의 중요한 문제점들 중 하나는 체외순환로의 유지를 위한 지속적인 항응고제의 필요와 이에 따른 출혈성 경향의 증가이다. 체중이 작은 소아에서는 가능한 혈류 속도가 낮아 성인에 비해 항응고제의 요구량이 더 많다.

가장 흔하게 쓰이는 방법은 지속적으로 헤파린을 투여하는 방법인데, 헤파린에 의한 주요 출혈성 합병증의 빈도는 30% 에서 높게는 50%까지로 보고되며 이들 환자 중 약 4%가 출혈의 결과로 사망하였다고 보고된다[7, 8]. 헤파린 지속 정주 이외의 방법으로는 주기적 생리식염수 세척법, 저분자량헤파린(low-molecular-weight heparin, LMWH), prostacycline, nafamostat mesilate 등이 있으나 각각의 방법이 가지는 한계로 인해 널리 쓰이지는 않고 있다[1, 9].

국소적 citrate 항응고법은 응고 반응의 여러 단계에서 요구되는 이온화 칼슘을 킬레이트(chelate)하여 체외순환로에서 항응고작용을 하도록 고안된 방법으로 체내로 유입된 citrate는 간에서 bicarbonate로 대사되므로 전신적 출혈성 경향을 증가시키지 않는다. 그러나 저칼슘혈증, 고칼슘혈증, 고나트륨혈증, 대사성알카리증 등의 예견되는 합병증과 이를 예방하기위해 calcium 비포함 투석액과 sodium 농도가 낮은 보충액을 요구하는 복잡성으로 인해 그 사용이 제한되어 왔었다.

즉, ACD-A[®](Baxter, Deerfield, IL, USA)는 2.2%의 trisodium citrate와 0.8%의 citric acid로 구성되어 있는데, trisodium citrate는 대사되어 1 mol의 citric acid와 3 mol의 sodium bicarbonate를 생성하고 citric acid는 간에서 물과 이산화탄소로 대사된다($\text{Na}_3\text{citrate} + 3\text{H}_2\text{CO}_3 = \text{citric acid} + 3\text{NaHCO}_3$, $\text{citric acid} = 3\text{H}_2\text{CO}_3$).

$\text{H}_2\text{O} + 3\text{CO}_2 = 4\text{H}_2\text{O} + 6\text{CO}_2$). 따라서 citrate 항응고요법을 시행하였을 때 대사성 알카리증이나 고나트륨혈증의 우려가 있다. 또한 간에서의 대사 속도가 citrate 주입 속도보다 떨어지면 혈청 총 칼슘은 증가하면서 이온화 칼슘은 감소하는 citric gap이 유발될 수 있다. 따라서 최근까지는 citrate 항응고요법을 시행할 때 칼슘비포함 투석액과 저나트륨 보충액을 따로 준비해서 시행하여야 했다.

최근 임상에서 출혈성 경향이 높은 환자나 헤파린에 의한 혈소판감소증(heparin induced thrombocytopenia, HIT)을 가진 환자들에게서 국소적 citrate 항응고요법의 사용이 증가하고 있으며[10, 11], 기존의 칼슘포함투석액을 사용하는 환자에서도 효율적으로 국소적 citrate 항응고요법을 시행한 결과들이 보고되고 있다[1, 12].

저자들은 소아에서 기존의 칼슘포함투석액을 사용하여 CRRT를 시행하면서 국소적 citrate 항응고요법을 시행한 경험을 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

2002년 3월부터 2004년 10월까지 서울아산병원에서 CRRT를 시행받은 28명의 소아를 대상으로 의무기록을 검토하였다. 항응고요법의 종류에 따른 필터 수명을 비교하고 citrate 항응고요법을 시행한 환자들에서 CRRT 시작 시점과 시행 48시간 후의 전해질 검사 결과를 분석하였다.

2. CRRT

모든 환자에서 PRISMATM system(Hospal, Lyon, France)을 이용하여 CVVH 혹은 지속적 정정맥여과투석(continuous venovenous hemodiafiltration, CVVHDF)을 시행하였다. 혈관 접근은 체중에 따라 다른 내경의 이중 도관을 경정맥에 삽관하였다. 여과막은 AN69(Hospal, Lyon, France)으로 체중에 따라 표면적 0.6M^2 와 0.042

M²의 크기를 선택하여 사용하였다. 투석액과 보충액은 모두 Hemosol[®] B0(Gambro, Sweden)을 사용하였으며 그 전해질 조성은 다음과 같다. Sodium 140 mmol/L, calcium 1.75 mmol/L, magnesium 0.5 mmol/L, chloride 109.5 mmol/L, lactate 3 mmol/L, bicarbonate 32 mmol/L. Potassium은 환자의 상태에 따라 보충하였다.

3. Citrate 항응고요법

3 way stop cock을 이용하여 이중도관의 “동맥”측과 PRISMA system의 필터전도관 사이에 ACD-A[®](Baxter, Deerfield, IL, USA)를 연결하고 필터후도관과 이중도관의 “정맥”측 사이로 calcium 용액을 연결하였다(Fig. 1). CRRT 시작 시점의 분당 혈류 속도의 1.5배의 ACD-A[®](3% 용액: 2.2% trisodium citrate, 0.8% citric acid. Citrate 112.8 mmol/L)를 시간당[(1.5×BFR at mL/min) mL/hr]으로 주입하였다. 8 g CaCl₂를 1 L 생리식염수에 희석하여 72 mmol/L의 calcium 용액을 만들고 citrate 주입 속도의 40%로 주입하였다. PRISMA[™] system의 “정맥”측(postfilter)과 환자의 동맥 혹은 정맥(systemic)에서 CRRT 시작 후 0, 1, 2, 4, 12, 24, 48시간에 이온화 칼슘을 검사하였다. PRISMA[™] system에서는 0.25-0.39 mmol/L, 환자에서는 1.1-1.3

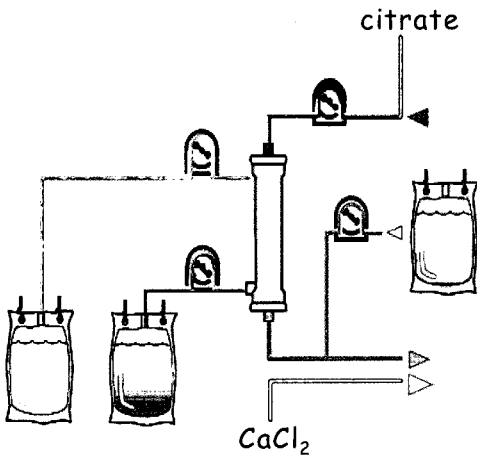


Fig. 1. Diagram of citrate circuit.

mmol/L를 목표로 하여 Table 1, 2와 같이 조절하였다. 환자 혈액에서 sodium과 tCO₂를 함께 측정하여 tCO₂가 28 mEq/L 이상으로 증가할 경우 생리식염수를 정주하였다. 48시간 이후의 검사는 환자 상황에 따라 개별화하였다.

4. 헤파린 항응고요법

헤파린 투여 전 activated partial thromboplastin time(aPTT)를 기준으로 하여 기준치의 1.5-2배를 유지하는 것을 목표로 하였다. CRRT 시작 시점에 체중 1 kg 당 20단위의 헤파린을 초기 투여하고 통상적으로 시간당 체중 1 kg 당 10단위의 헤파린을 투여하면서 기준 aPTT의 1.5-2배를 유지하였다.

5. 저분자량헤파린(low molecular weight heparin, LMWH) 항응고요법

CRRT 시작 시점에 체중 1 kg 당 20단위의 dalteparin을 초기 투여하고 통상적으로 시간당 체중 1 kg 당 10단위를 일일 2회로 분할하여 피하 주사하였다. 0.3-0.6 anti Xa/mL를 목표로 하

Table 1. Titration of Citrate Infusion

Prisma ionized calcium(mmol/L)	Citrate infusion adjustment
<0.25	decrease rate by 5 mL/hr
0.25-0.39 (optimum range)	None
0.4-0.5	increase rate by 5 mL/hr
>0.6	increase rate by 10 mL/hr
Notify MD if citrate infusion rate > 200 mL/hr	

Table 2. Titration of Calcium Infusion

Patient ionized calcium(mmol/L)	Calcium infusion adjustment
>1.3	decrease rate by 5 mL/hr
1.1-1.3 (optimum range)	None
0.9-1.1	increase rate by 5 mL/hr
<0.9	increase rate by 10 mL/hr
Notify MD if calcium infusion rate > 150 mL/hr	

였다.

6. 통계

결과는 평균±표준 편차로 표시하였고, SPSS 10.0 for window를 이용하여 Wilcoxon signed rank test를 시행하였다. $P < 0.05$ 를 유의 수준으로 정하였다.

결 과

2004년 4월 이후 CRRT를 시행받은 환아들 중 출혈성 경향이 동반되거나 헤파린 정주로 출혈 위험이 우려되는 환아들에서 선택적으로 citrate 항응고요법을 시행하였다. 28명의 환아들 중 모두 5명에서 citrate 를 사용하였으며 이들의 임상 양상은 Table 3와 같다.

28명의 환아 중 선천성대사이상 환자 2명을 제외한 26명에서 모두 범발성 혈관내 응고(disseminated intravascular coagulation, DIC) 혹은 혈소판 감소증이 동반되어 출혈성 경향이 있었다.

28명의 환아 중 13명에서는 항응고제를 사용하지 않았고 11명은 헤파린을 사용하였다. 헤파린을 사용한 이들 중 1명은 HIT로 citrate로 전환하였고 2명은 잦은 필터 응고로 LMWH으로 전환하였다. 헤파린 사용 중 전환한 환자를 포함하여 모두 5명에서 citrate를 사용하였다. 중복 환자를 포함하여 헤파린 11례, LMWH 2례, citrate 5례를 비교하였다.

필터 교환은 필터 응고가 진행하여 PRISMA™ system에서 체외 순환을 중단시킬 시점에 시행하였다.

Citrate를 사용하였을 때 필터 평균 수명은 1.60 ± 0.72 일로 헤파린을 사용하였을 때의 1.68 ± 0.91 일, LMWH 사용시의 1.83 ± 0.58 일과 비교하여 차이는 없었다. 48시간 경과 후 혈액응고검사는 시작 시점과 차이를 보이지 않았고 주요 출혈성 합병증이 동반된례는 없었다. 헤파린으로 항응고를 시행한 환아들 중 1례에서 두개내 출혈이 동반되었으나 신경학적 후유증은 남기지 않았다.

Citrate 항응고요법 시행 전후의 전해질 검사 결과는 Table 4와 같다. Sodium, tCO₂, PT, aPTT검사는 citrate 사용 전후에 차이가 없었다. 환아의 이온화 칼슘은 차이를 보이지 않았으나 총 칼슘은 citrate 사용 전 8.94 ± 1.11 mg/dL,

Table 4. Variables Pre- and 48 hr after CRRT

Variables	Pre CRRT	48 hr after CRRT	P
PT(INR)	1.42 ± 0.25	1.35 ± 0.23	NS
aPTT(sec)	62.10 ± 13.70	51.30 ± 10.80	NS
patient iCa (mmol/L)	1.04 ± 0.16	1.17 ± 0.07	NS
patient total Ca (mg/dL)	8.94 ± 1.11	10.92 ± 0.69	0.042
patient tCO ₂ (mEq/L)	21.60 ± 6.97	24.28 ± 6.58	NS
patient sodium (mEq/L)	139.60 ± 10.14	138.60 ± 3.51	NS

Table 3. Patient Characteristics

No	Age (mon)	Bwt (kg)	Sex	Diagnosis	Indication for Citrate	Indication for CRRT
1	98	27	F	mixed leukemia, rhabdomyolysis	DIC	ARF
2	1	3.3	M	CPS deficiency	high risk for bleeding	Hyperammonemia
3	1	4	F	VSD, sepsis	DIC	ARF
4	8	8	F	fulminant hepatitis, s/p LT	DIC	ARF
5	6	4	F	DMS	HIT	ESRD

Abbreviations: DIC, disseminated intravascular coagulation; CPS carbamoyl phosphate synthase deficiency; LT, liver transplantation; DMS, diffuse mesangial sclerosis; HIT, heparin induced thrombocytopenia; ARF, acute renal failure; ESRD, end stage renal disease; VSD, ventricular septal defect

사용 후 10.92 ± 0.69 mg/dL로 사용 후에 유의하게 증가하였다. 환자별 Citrate와 칼슘 주입속도는 Table 5와 같다. 5례에서 모두 citrate 주입속도가 시작 시점과 비교하여 증가하였고 칼슘 주입속도는 감소하여 2례에서는 칼슘 보충을 필요로 하지 않았다.

고찰

저자들이 칼슘을 포함한 투석액을 이용하여 citrate 항응고요법을 시행하였을 때, 필터 수명은 헤파린이나 LMWH를 사용하였을 때와 차이를 보이지 않았다. CPS(carbamoyl phosphate synthase) deficiency 환자 1명 이외에는 모두 범발성 혈관내 응고(disseminated intravascular coagulation, DIC) 혹은 혈소판 감소증이 동반되었으나, citrate 사용 후 출혈성 합병증은 없었고 혈액응고검사도 시작 시점과 차이를 보이지 않아

Table 5. Citrate and Calcium infusion Rate Pre- and 48 hr after CRRT

No	BFR (mL/min)	Citrate infusion(mL/hr)		Calcium infusion(mL/hr)	
		pre	after 48 hr	pre	after 48 hr
		1	50	75	105
2	15	23	38	9	4
3	10	15	20	6	0
4	20	30	40	12	2
5	15	15	20	6	0

Table 6. Comparison of Studies on Citrate Anticoagulation

Variables	Gupta <i>et al.</i> [1]	Kutsogiannis <i>et al.</i> [13]	Cointault <i>et al.</i> [12]
Patient No.	38	9	17
Age(yr)	55 ± 16	56 ± 15	24-77
Ca containing dialysate base	yes lactate	no bicarbonate	yes bicarbonate
target postfilter iCa(mmol/L)	1-2	1-1.4	1-1.6
BFR(mL/min)	150	125	125
citrate infusion(mL/hr)	150	190	250
Ca infusion(mmol/hr)	0.23 ± 0.18	3.7 ± 1.4	1.36-2.27
patient iCa(mmol/L)	0.87 ± 0.01	1.09 ± 0.21	0.92-1.38
filter life span(hr)	64.36 ± 25.99	82(median)	39 ± 11

(Table 4) 필터응고와 전신적 출혈성 경향의 증가는 citrate 사용에 문제가 되지 않았다. 사용 전후 sodium 과 tCO₂도 차이를 보이지 않아 대사성 알칼리증과 고나트륨혈증도 큰 문제를 야기하지 않는 것으로 생각된다. 대상이 된 환자들 중 주요 출혈성합병증이 동반된 레는 1례로 다장기부전과 뇌수막염 의증, DIC가 동반된 환아로 헤파린 투여 중 두개내 출혈이 동반되었다. 추후 관찰에서 신경학적 후유증은 동반되지 않았으나 환아의 기저 병변 이외 치료 목적으로 투여된 헤파린의 영향을 무시할 수 없어 CRRT 중의 합병증으로 고려되어야 할 것으로 생각된다.

CRRT의 적응증이 되는 대부분의 환자는 혈액 동상태가 불안전하여 혈류속도를 높이기 어렵고, 본 증례에서 보듯이 혈소판 감소증이나 DIC가 동반되는 경우가 많다. 그러나 출혈성 경향이 있는 환자라 하더라도 혈액이 체외순환로를 따라 돌아 여과막과 접촉하면서 응고가 진행하여 항응고제 투여를 필요로 한다. 이러한 환자에서 전신적 항응고제를 투여할 때 출혈성 합병증을 유발할 우려가 크다. 더욱이 체중이 작은 소아에서는 낮은 혈류 속도로 인해 성인보다 체중당 요구되는 항응고제의 양이 많아 이러한 위험이 더 높다. 본 연구에서 보듯이 이런 환자들에서 citrate는 비교적 안전하게 체외순환로의 응고진행을 막을 수 있으며 칼슘이 포함된 투석액을 사용했을 때에도 필터 응고가 크게 문제되지 않았다. 5번

증례는 말기신부전으로 지속적인 신대체요법을 필요로 하였으나 HIT로 헤파린을 사용할 수가 없어 citrate를 사용하지 않으면 체외순환로를 유지할 수가 없었다.

Citrate 투여로 인한 저칼슘혈증은 5레에서 모두 없었고 오히려 CRRT시작 48시간 후에는 4레에서 고칼슘혈증이 있었다(Table 4). 5레에서 모두 칼슘 주입 속도가 시작 시점 보다 줄었으며 2레에서는 칼슘 보충없이 고칼슘혈증을 유지하였다. Postfilter 칼슘의 목표치는 www.pCRRT.com의 citrate anticoagulation protocol을 따른 것으로 이는 칼슘을 포함하지 않는 Normocarb[®] (Dialysis Solutions Inc., Richmond Hill, Ontario, Canada) 을 투석액으로 사용할 때의 지침이다. 본 연구에서는 투석액에 칼슘이 포함되어 있었고 이 때문에 칼슘 보충 요구가 적었을 것으로 생각된다. 또한 투석액에 칼슘이 포함되어 있는 것을 고려하면 postfilter 칼슘의 목표치를 더 높게 규정하여 citrate 주입량을 줄일 수 있을 것으로 생각된다. 5레에서 모두 citrate 주입량이 시작 시점 보다 늘었던 것은 칼슘비포함 투석액을 사용했을 경우와 postfilter 칼슘치를 같게 잡았기 때문으로 해석할 수 있겠다(Table 5).

Citrate 항응고요법을 시행한 연구들을 비교하여 보면(Table 6), 칼슘포함투석액을 사용한 Gupta 등의 연구[1]에서 postfilter 칼슘 목표치를 높게 설정했을 때 필터의 수명 감소 없이 citrate 주입량을 줄일 수 있었다. 통상적인 postfilter 칼슘 목표치를 그대로 수용한 Coitault 등의 연구[12]에서는 본 연구와 마찬가지로 citrate 요구량이 많았다. 칼슘비포함투석액을 사용한 Kutsogiannis 등의 연구[13]에서 보듯이 투석액에 칼슘이 포함되지 않을 경우 칼슘주입요구량이 많으며 citrate 주입량이 많을수록 칼슘요구량도 많았다. 위의 3 연구는 모두 성인을 대상으로 하였으며 고칼슘혈증의 문제는 없었다.

5레의 소아에서 citrate 청소율을 계산한 Chadha 등의 연구[14]에서는 postfilter 칼슘을

0.5mmol/L 이하로 유지하고자 citrate를 혈류량의 1.6-3.7% 로 주입했음에도 불구하고 고칼슘혈증은 없었으며 CVVH만으로 충분한 citrate 독성을 피할 수 있는 충분한 청소율을 얻을 수 있다고 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 환자의 이온화칼슘은 CRRT 시작 전후에 차이가 없으나 총 칼슘이 증가하였으며(Table 4) citrate 주입 속도가 체내 청소율을 넘어서 생기는 citrate gap이 있었을 것으로 생각된다. 본 연구의 대상 환아들이 대부분 연령이 어리고 다장기부전이 동반되어 간부전이 있었던 것을 고려하면 간에서의 citrate 대사가 충분하지 못했을 것으로 추정되며 이것이 citrate gap을 유발하는 데 기여했을 것으로 생각된다.

결론적으로 칼슘포함투석액을 이용한 citrate 항응고요법은 소아에서도 별다른 문제없이 안전하게 적용될 수 있다. 다만 현재 통상적으로 적용되는 값보다 postfilter 칼슘의 목표를 상향 조정하는 것이 추천되며 특히 체중이 작은 소아와 간부전이 동반된 환아에서는 citrate 청소율이 떨어질 수 있음을 주지하여야 한다. 칼슘비포함투석액을 따로 제조해야하는 번거로움없이 시판되는 칼슘포함투석액을 사용하면서도 citrate 항응고요법을 이용할 수 있으므로 출혈성경향이 심한 환자나 HIT가 동반된 환자에서 도움이 될 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 최근 임상 적용이 늘어나는 citrate 항응고요법은 전신적 출혈성 경향을 증가시키지 않으나 여러 가지 대사 이상을 유발할 가능성이 있다. 저자들은 소아에서 칼슘포함투석액을 이용한 citrate 항응고요법의 효과 및 문제점을 알아보고자 하였다.

방법 : 2002년 3월부터 2004년 10월까지 서울 아산병원에서 CRRT를 시행받은 28명의 소아를 대상으로 후향적으로 의무기록을 검토하였다. 항

응고요법의 종류에 따른 필터 수명을 비교하고 citrate 항응고요법을 시행한 환아들에서 CRRT 시작 시점과 시행 48시간 후의 전해질 검사 결과를 분석하였다.

결 과 : 28명의 환아들 중 모두 5명에서 citrate를 사용하였으며 이중 4명에서 출혈성 경향이 동반되어 있었다. Citrate를 사용하였을 때 필터 평균 수명은 1.60 ± 0.72 일로 CRRT 시행 중 출혈성 합병증은 없었다. 치료 전후의 PT, aPTT, sodium, tCO₂, iCa은 차이가 없었으나 치료 48시간 후 총 Ca은 증가하였다. 필터 후 iCa 목표를 통상적으로 적용되는 0.25-0.39 mmol/L로 하였을 때 5례에서 모두 citrate 주입량이 증가하였으며 Ca 주입량은 감소하였다.

결 론 : 칼슘포함투석액을 이용한 citrate 항응고요법은 소아에서 출혈성 합병증이나 대사 이상을 유발하지 않고 안전하게 적용할 수 있는 방법으로 출혈성 경향이 동반된 환아의 CRRT에서 유용하게 쓰일 수 있다. 다만 현재 통상적으로 적용되는 값보다 필터 후 칼슘의 목표를 상향 조정하는 것이 추천된다.

참 고 문 헌

- 1) Gupta M, Wadhwa NK, Bukovsky R. Regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemodiafiltration using calcium containing dialysate. *Am J Kidney Dis* 2004;43:67-73.
- 2) Manns M, Siegler MH, Teehan BP. Continuous renal replacement therapies: an update. *Am J Kidney Dis* 1998;32:185-207.
- 3) Zobel G, Ring E, Rodl S. Continuous renal replacement therapy in critically ill pediatric patients. *Am J Kidney Dis* 1996;28(Suppl3):28-34.
- 4) Symons JM, Brophy PD, Gregory MJ, McAfee N, Somers MJG, Bunchman TE, et al. Continuous renal replacement therapy in children up to 10 kg. *Am J Kidney Dis* 2003;41:984-9.
- 5) Ellis EN, Pearson D, Belsha CW, Berry PL. Use of pump-assisted hemofiltration in children with acute renal failure. *Pediatr Nephrol* 1997;11:196-200.
- 6) Lim YJ, Hahn H, Lee BS, Park YS. The experiences of pump-driven continuous venovenous hemofiltration therapy in pediatric patients. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2002;6:227-36.
- 7) Van der Wetering J, Westendorp RGJ, van der Hoeven JG, Stolk B, Feuth JD, Chang PC. Heparin use in continuous renal replacement procedures: The struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:145-50.
- 8) Ward DM, Mehta RL. Extracorporeal management of acute renal failure patients at high risk of bleeding. *Kidney Int* 1993 (Suppl 43):S237-S244.
- 9) Park SB. Continuous renal replacement therapy. *Korean J Nephrol* 1999;18:S44-S54.
- 10) Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL, Dubois B, Damas P. Citrate vs. Heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 2004;30:260-5.
- 11) Morgera S, Scholle C, Voss G, Haase M, Vargas-Hei O, Krausch D, et al. Metabolic complications during regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis: single-center experience. *Nephron Clin Pract* 2004;97:c131-c136.
- 12) Cointault O, Kamar N, Bories P, Lavaysiere L, Angles O, Rostaing L, et al. Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous haemodiafiltration using commercial solutions. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:171-8.
- 13) Kutsogiannis DJ, Mayers I, Chin WDN, Gibney RTN. Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis* 2000;35:802-11.
- 14) Chadha V, Garg U, Warady BA, Alon US. Citrate clearance in children receiving continuous venovenous renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol* 2004;17:819-24.